

L'HYDROBORATION DES ENAMINES ET SES APPLICATIONS—IV

PREPARATION D'AMINO-3 HYDROXY-2 STEROIDES

J.-J. BARIEUX* et J. GORE

Département de Chimie Organique, Université Claude Bernard (Lyon-1)
43, Boulevard du 11 Novembre 1918, 69-- Villeurbanne France

(Received in France 23 June 1971; Received in the UK for publication 4 September 1971)

Résumé—Les aminoboranes résultant de l'action de BH_3 sur une énamine de céto-3 stéroïde sont stables dans deux cas: si le squelette ne comporte pas de méthyle 19 ou si les groupes aminés et BH_2 sont *trans* diéquatoriaux. Dans ces deux cas, l'oxydation alcaline de l'aminoborane est possible pour conduire aux amino-3 hydroxy-2 stéroïdes. En série nor-19, le dérivé Δ -3 céto-2 a pu être préparé à partir de l'aminolalcool. Bien que les rendements soient modestes, la transformation céto-3 \rightarrow céto-2 a pu être réalisée dans cette série.

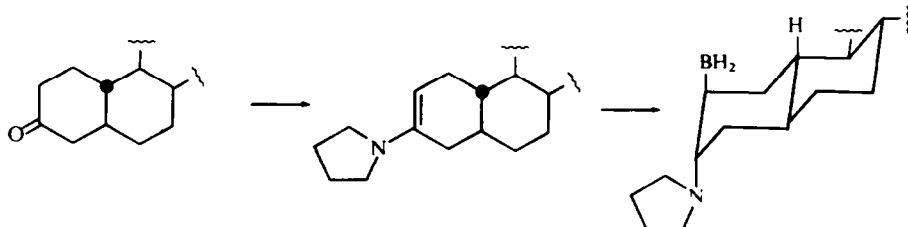
HYDROBORATION OF ENAMINES AND ITS APPLICATIONS IV—PREPARATION OF 3-AMINO 2-HYDROXY STEROIDS

Abstract— α -aminoboranes resulting from the reaction of BH_3 with 3-keto steroidenamines are stable in two cases: when 19-methyl is absent in the skeleton and when the amino and $-BH_2$ groups are *trans* diequatorial. In these two cases, alkaline oxydation of aminoboranes gives 3-amino 2-hydroxy steroids. In the 19-nor series 3- Δ 2-keto compound is obtained from corresponding aminoalcohol. The 3-keto \rightarrow 2-keto transformation can only be achieved in this series but with modest yields.

LE MÉMOIRE PRÉCÉDENT¹ a montré que la réaction d'hydroboration des énamines des céto-3 stéroïdes suivie de l'oxydation alcaline ne conduit pas, comme en série monocyclique,^{2,3} aux α -aminoalcools mais aux amines provenant de la réduction de la double liaison. Cette réaction anormale a été expliquée par une interaction diaxiale 1,3 entre le groupe $-BH_2$ (solvaté par d'autres molécules de BH_3) et le méthyle 19. Cette interaction, en déstabilisant l'organoborane intermédiaire, rend possible la substitution de BH_2 par un ion hydrure provenant d'une autre molécule de borane.

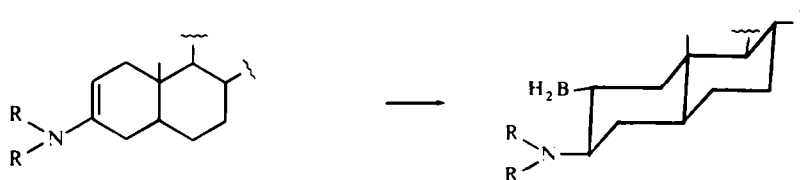
Deux possibilités pouvaient être envisagées pour stabiliser l'organoborane et éviter cette substitution:

Suppression du méthyle 19. L'hydroboration de la pyrrolidinylnéamine d'un nor-19 céto-3 stéroïde est susceptible de conduire à un borane stable ne comportant plus d'interaction diaxiale 1,3.



* Ce mémoire représente une partie de la thèse de doctorat ès-Sciences Physiques de J. J. Barieux.

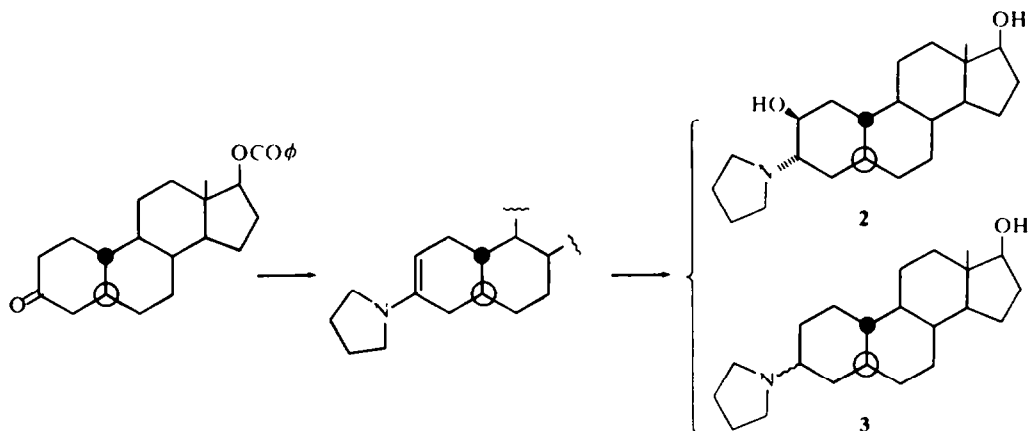
Hydroboration d'une autre énamine que la pyrrolidinylénamine en vue de tenter d'obtenir un aminoborane ayant ses deux groupes amine et BH_2 en position trans diéquatoriale.



Le présent mémoire sera consacré à l'hydroboration de la pyrrolidinylénamine de la nor-19 androstanolone et à celle de la N,N diméthylénamine de l'androstanolone. Ces deux réactions permettent d'obtenir les aminoalcools correspondants dont les structure vérifient les hypothèses faites au mémoire précédent quant à la stéréosélectivité de l'attaque du diborane par la face β .

Hydroboration-oxydation de l'énamine d'un ceto-3 de la serie de l'oestrane (nor-19)

Résultats. Le benzoate de la 5 α -oestrane-17 β -one-3 (1)* a été transformé en énamine (Rdt : 83%). La structure Δ -2 a été attribuée à cette énamine par analogie avec les cétones méthylées en 19 et se trouve confirmée par nos résultats. L'hydroboration de cette énamine suivie de l'oxydation alcaline a permis d'isoler avec un rendement de 75% un mélange d'aminoolcool 2 (82%) et d'amine réduite 3 (18%). Ces deux composés ont été séparés par chromatographie sur plaque de silice.



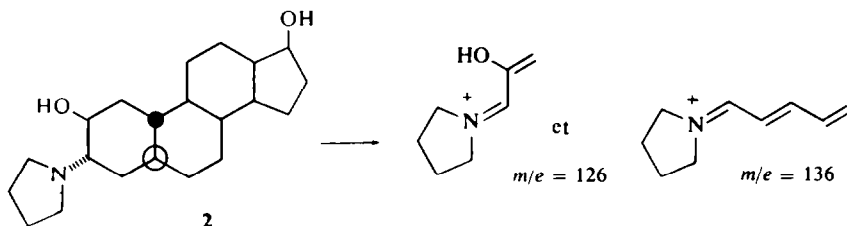
Les quantités respectives de 2 et 3 ne sont pas constantes et varient sensiblement (entre 55 et 82% pour 2) d'une expérience à l'autre; les chiffres cités ci-dessus sont ceux de l'expérience qui a donné le meilleur rendement en produit oxydé 2.

Détermination des structures de 2 et 3. La structure de l'aminoolcool 2 a été établie de la manière suivante:

le spectre de masse comporte l'ion moléculaire à m/e 347 qui vérifie la formule

* Le produit de départ 1 nécessaire à cette étude nous a été obligeamment fourni par la Société Organon par l'intermédiaire du Dr. B. Lacoume que nous remercions vivement.

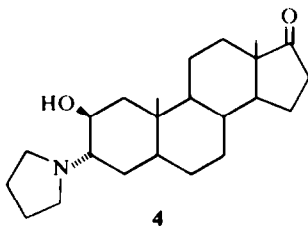
brute $C_{22}H_{37}NO_2$ et, en conséquence, la présence d'un nouveau groupe hydroxyle dans le squelette. Les ions fragments à $m/e = 136$ et à $m/e = 126$ montrent que ce groupe $-OH$ est exclusivement fixé sur le carbone 2: ce fait confirme la structure Δ^2 de l'énamine de départ. On a en effet la réaction de fragmentation suivante:



La présence de l'hydroxyle ne modifie donc pas le mode de fragmentation des pyrrolidinyl-3 stéroïdes, donné dans le mémoire précédent.¹

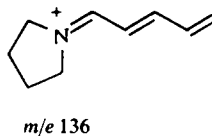
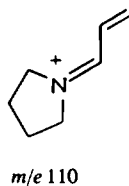
La configuration trans diaxiale des groupes pyrrolidinyne et hydroxyle a été établie d'après le spectre de RMN (60 MHz- $CDCl_3$) qui montre, à côté d'un massif étalé de 32 protons (δ 0.82 à 2.80 ppm), les trois motifs suivants: un singulet à $\delta = 0.75$ (méthyle 18); un triplet ($J = 8$ cps) à $\delta = 3.65$ (H-17 α); un massif mal résolu à $\delta = 4.11$ de largeur à mi-hauteur $W_{\frac{1}{2}}$ égale à 6 cps (H-2 α).

Ce dernier résultat prouve que l'hydroxyle a bien la stéréochimie axiale; cette faible largeur ne s'explique que par des valeurs petites pour les constantes de couplage observées pour le proton H-2 α ($J_{ee} \sim J_{ea} \sim 2$ à 3 cps). Ce résultat a été confirmé par comparaison avec les spectres de RMN d'un composé voisin 4 (4) (H-2 $\alpha = \delta$ 4.05, $W_{\frac{1}{2}} = 7$ cps):



L'aminoolcool trans diéquatorial isomère de 2 n'a pas été identifié dans les autres produits de la réaction.

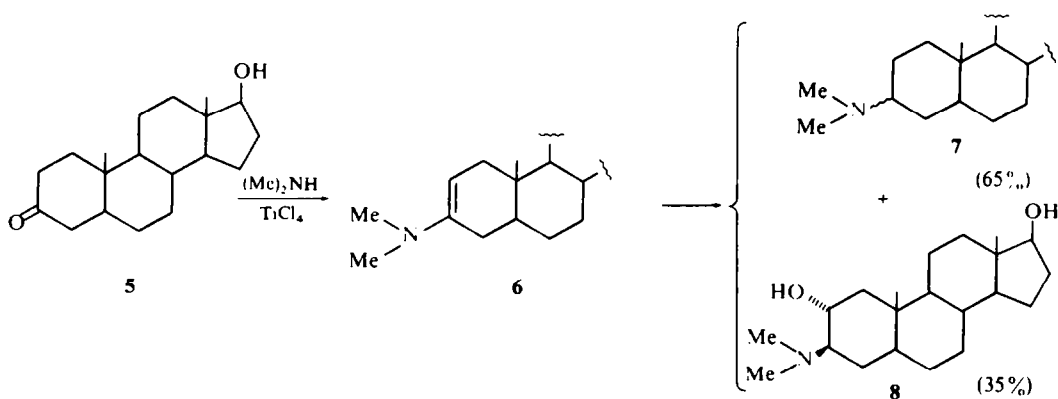
La structure de l'amine réduite 3 a été établie sur la base de son spectre de masse, très semblable à ceux de ses homologues possédant le méthyle en 19,¹ qui comporte trois pics principaux: $m/e = 331$ (M^+ 21%) 136 (48%) 110 (100%).



La stéréochimie au niveau du carbone 3 n'a pas pu être précisée; les différentes méthodes d'analyse n'ont pas permis de montrer si 3 était pur ou s'il était constitué d'un mélange de deux épimères.

Hydroboration-oxydation de la diméthylénamine de l'androstanolone 5

Résultats. Le groupement aminé de l'énamine de l'androstanolone 5 a été changé en vue de tenter d'obtenir un α -aminoalcool trans diéquatorial. Le 5 α -diméthylamino-3 androstène-2 ol-17 β 6 a été préparé avec un rendement quantitatif à partir de 5 par le mode opératoire de White et Weingarten.⁵ Cette énamine 6, très instable, est traitée à l'état brut par le diborane, l'hydroboration étant suivie d'une oxydation en milieu alcalin. A l'issue de cette séquence, on isole le mélange 7 + 8 avec un rendement de 70% à partir de 5.



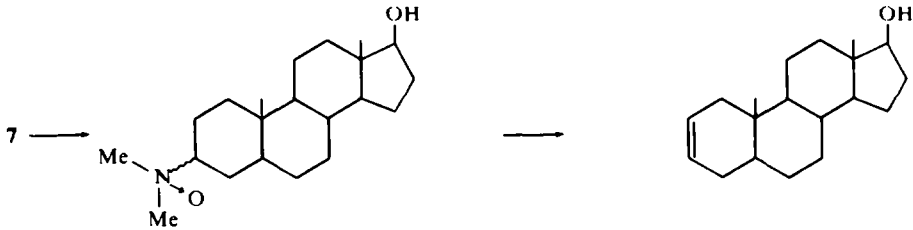
La séparation difficile de 7 et 8 (la chromatographie sur plaques dans les diverses conditions est inopérante) est réalisée par dissolution sélective dans le chloroforme.

Détermination des structures de 7 et 8. Comme précédemment, il n'a pas été possible de montrer par les méthodes usuelles d'analyse si le produit 7 était un mélange des deux amines épimères. Toutefois, l'impossibilité d'obtenir un point de fusion net laisse présumer qu'il ne s'agit pas d'un seul composé. La structure de 7 a été démontrée à l'aide de son spectre de masse qui ne contient que trois ions d'abondance notable: M^+ à m/e 319 (10%); m/e 110 (65%); m/e 84 (100%) qui correspondent aux ions attendus pour les réactions de fragmentation habituelles.¹

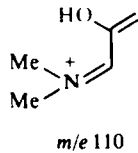


Cette structure 7 est vérifiée chimiquement par l'obtention du 5 α -androstène-2 ol-17 β lors de la pyrolyse du N-oxyde.

La structure du 5 α -diméthylamino-3 β androstanediol-2 α 17 β 8 a été établie comme suit: Le spectre de masse comprend l'ion moléculaire M^+ à 335 (formule brute $\text{C}_{21}\text{H}_{37}\text{NO}_2$) et le pic de base $m/e = 110$. Ce dernier visualise l'introduction du



substituant —OH sur le carbone 2 (l'autre fragment a lui aussi un m/e de 110, voir ci-dessus).



La configuration trans diéquatoriale des groupes diméthylamino et hydroxyle est confirmée par le spectre de RMN qui, à côté d'un large massif de $\delta = 2.50$ à 0.95 ppm, montre les motifs suivants: un singulet à $\delta = 0.71$ (méthyl-18); un singulet à $\delta = 0.85$ (méthyl-19); un singulet à $\delta = 3.19$ (diméthylamino-3); un triplet ($J = 8$ cps) à $\delta = 3.65$ (H-17 α); un multiplet large à $\delta = 4.18$ (H-2 β).

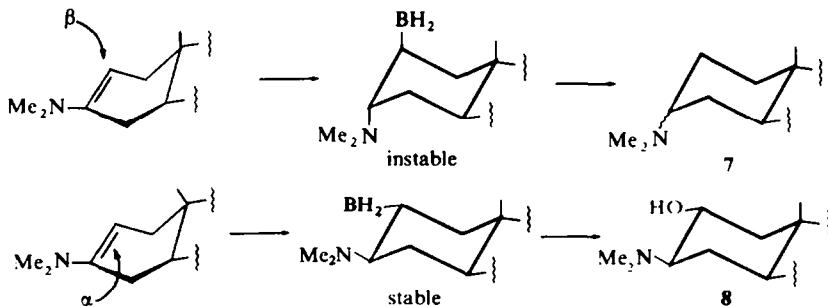
Ce multiplet, après agrandissement et enregistrement à l'aide d'un analyseur multicanaux CAT apparaît sous forme d'un triplet dédoublé dont les constantes de couplage ($J_{aa} = 10$ cps et $J_{ac} = 4.7$ cps) confirment la stéréochimie trans diéquatoriale au niveau des carbones 2 et 3.

DISCUSSION

L'obtention des aminoalcools lors de la séquence hydroboration-oxydation alcaline menée sur **6** et sur l'énamine de **1** vérifie les hypothèses faites dans le mémoire précédent et plus particulièrement:

—La grande labilité de la liaison carbone-bore de l'organoborane lorsque le groupe BH_2 est en interaction diaxiale 1,3 avec le méthyle 19.

—La stéréospécificité de l'attaque du bore sur les pyrrolidinylénamines des céto-3 stéroïdes. Cette spécificité est moins marquée dans le cas des N,N diméthylénamines et ceci permet d'obtenir une faible quantité d' aminoalcool, vraisemblablement selon le schéma :



Dans ce cas encore, et sans que l'on puisse l'expliquer, l'attaque par la face β apparaît privilégiée pour conduire via l'organoborane instable à l'amine saturée.

Cette sélectivité peut être due à une conformation privilégiée de l'énamine qui défavoriserait l'attaque par la face α , ou bien elle trouve son origine dans la différence d'énergie des états de transition résultant de l'attaque du substrat par les faces β ou α .

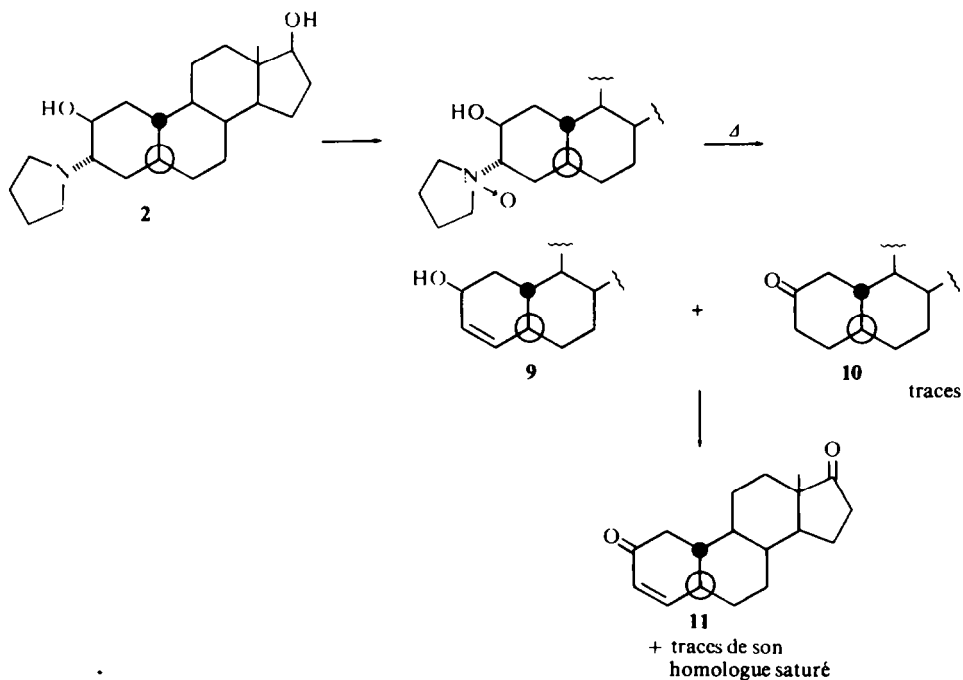
L'obtention de l'ainoalcool de structure trans diéquatoriale vérifie la stabilité de l'organoborane à BH_2 équatorial. Malheureusement, aucune amine secondaire ne paraît susceptible de devoir donner de meilleurs résultats que la diméthylamine.

Pyrolyse des N-oxydes des amino-3 hydroxy-2 stéroïdes **2** et **8**

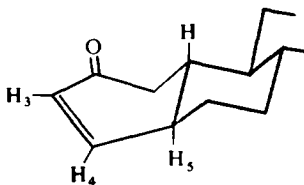
La méthode de déplacement 1,2 du carbonyle qui a été exposée dans les précédents mémoires^{2,3} pouvait être étendue aux aminoalcools **2** et **8** et fournir ainsi un mode d'obtention des Δ -3 céto-2 stéroïdes puis des céto-2 stéroïdes.

Malheureusement, la pyrolyse des N-oxydes d'ainoalcools marche beaucoup moins bien en série stéroïde qu'en série monocyclique comme le montrent les résultats suivants.

(1) L'ainoalcool **2** a été transformé en son N-oxyde et celui-ci a été pyrolysé par chauffage à 170–180° sous 0.1 mm, avec distillation des produits formés. La chromatographie du distillat sur plaque de silice permet d'isoler l'alcool allylique **9** avec un rendement de 20 à 30%. Cet alcool est accompagné de quelques traces de la cétone saturée **10** résultant de la mise en jeu de l'hydrogène 2α lors de la pyrolyse. Ce mélange, oxydé par le réactif de Jones, conduit à la 5α -oestrène-3 dione-2,17 (**11**). Les traces de la 5α -oestrane dione-2,17 qui résultent de l'oxydation de **10** n'ont pas pu être éliminées de **11** par chromatographie sur plaque sous diverses conditions.



La 5 α -oestrène-3 dione-2,17 **11** a été identifiée par les diverses méthodes spectrales :
 — en IR (CCl₄) une bande d'élongation $\nu_{\text{C-H}}$ à 3020 et deux bandes $\nu_{\text{C=O}}$ à 1749 et 1685 cm⁻¹ ;
 — en spectrométrie de masse, présence du pic moléculaire à m/e 272 (5%) qu'accompagne un fragment correspondant à la perte de cétène à m/e 230 (5%). La perte d'éthylène habituelle dans le spectre des cyclohexénones⁶ n'est pas ici observée. Tous les fragments importants du spectre se trouvent à des $m/e < 100$ et sont difficilement interprétables en termes de structure ;
 — en RMN, à côté d'un signal de méthyle à δ 0.88 et d'un massif entre δ 2.90 et δ 0.85, on observe deux doublets de doublets pour les protons vinyliques. Le premier à δ 6.78 ppm correspond à H₄ couplé avec H₃ d'une part ($J \sim 10$ Hz) et avec H₅ d'autre part ($J \sim 1.4$ cps). Le second, à δ 5.96 ppm correspond à H₃ couplé avec H₄ d'une part et avec H₅ d'autre part ($J \sim 2.4$ Hz). Ces couplages conformes aux prévisions faites sur la base des résultats connus sur les spectres de RMN des cyclohexénones^{7,8} vérifient la structure Δ -3 céto-2.



(2) La même suite de réactions a été appliquée à l'aminoalcool **8**. Le chauffage du N-oxyde ne donne lieu dans ce cas à aucune pyrolyse apparente. Après élimination d'eau, le résidu fond puis noircit sans qu'aucun produit ne distille. L'analyse du résidu n'a pas permis de mettre en évidence l'alcool allylique attendu; seuls 10% de l'aminoalcool de départ **8** ont été récupérés au milieu de goudrons.

Il faut noter que McKenna *et al.* ont eux aussi constaté l'obtention de l'amine de départ au cours de la pyrolyse des N-oxydes en série stéroïde⁹ et qu'en règle générale, cette technique est peu utilisée sur ce type de composés. Pour notre part, nous avons pu constater lors des pyrolyses de N-oxydes d'aminostéroïdes effectuées au cours de ce travail, que les rendements en produits éthyléniques étaient sensiblement moins bons qu'en série monocyclique, même en l'absence de groupe hydroxy en 2. Très probablement, ce fait est à relier à la rigidité du squelette qui rend difficile l'obtention de l'état de transition plan d'une telle pyrolyse.

Quoiqu'il en soit, ce mauvais rendement dans un cas, cet échec dans l'autre, limitent la portée synthétique de la méthode de déplacement de carbonyle exposée dans les mémoires précédents^{2,3}

PARTIE EXPERIMENTALE

Hydroboration-oxydation du benzoate de la 5 α -oestrane-17 β -one-3 **1**

(1) La pyrrolidinylénamine de **1** a été obtenue selon¹⁰ avec un rendement de 83%. Fs: 155–160°; IR: $\nu_{\text{C-H}} = 3030$, $\nu_{\text{C=C}} = 1649$, $\nu_{\text{C=O}} = 1718$, $\nu_{\text{C-O}} = 1278$ –1118 noyau aromatique 712.

(2) A une solution de 3.2g d'énamine dans 150 ml de THF, on ajoute à 0° en agitant, 20 ml d'une solution 1.50N de borane, en 10 mn. Après une heure d'agitation à la température ambiante, on isole le borane brut (Fs: 160–180) après concentration du THF. IR: $\nu_{\text{B-H}} = 2400$ –1970, $\nu_{\text{C=O}} = 1716$, $\nu_{\text{C-O}} = 1278$ –1120 noyau aromatique 720. Le borane dissous dans 500 ml d'alcool 95 est oxydé à reflux par 15 ml d'eau

oxygénée (130 vol.) en présence de 8 g de soude, pendant 4h au bain-marie. Après concentration à sec, le solide est abondamment lavé à l'eau, puis séché sous vide sur P_2O_5 . On isole 2 g du mélange de **2** + **3** séparés par chromatographie sur plaque de silice (éluant acétone): **2** ($R_f \sim 0.50$) 83%, **3** ($R_f \sim 0.15$) 17%. **5 α -pyrrolidinyl-3 α oestrane diol-2 β , 17 β 2**: IR: $\nu_{OH} = 3420$. Spectres de masse et RMN (Fig. 1 et 2). Fs: 172–174° (éther-éther de pétrole). Calc. $C_{22}H_{37}NO_2$: C, 76.03; H, 10.73; O, 9.21; N, 4.03. Tr: C, 76.09; H, 10.66; O, 9.19; N, 3.90%. -**5 α pyrrolidinyl-3 α (3 β) oestranol-17 β 3**. IR: $\nu_{OH} = 3200-3280$. Spectre de masse (voir partie théorique). Fs: 173–176° (acétone). (Calc. $C_{22}H_{37}NO$: C, 79.70; H, 11.25; O, 4.83. Tr: C, 79.61; H, 11.29; O, 4.95%).

Hydroboration-oxydation de la diméthylénamine de **5**

(1) Dans un tricol muni d'un agitateur et balayé par de l'azote, on place 8 g d'androstanolone **5**. 250 ml de C_6H_6 anhydre et 150 ml d'une solution benzénique 3N de diméthylamine. On ajoute en 20 mn, en maintenant la température voisine de 0°, 45 ml d'une solution benzénique 0.42N de $TiCl_4$ puis on laisse revenir lentement à la température ambiante en maintenant l'agitation. Le mélange est dilué dans un litre d'éther anhydre et la solution limpide, obtenue après trois filtrations successives, est concentrée à sec à 20°. L'énamine **6** est isolée à l'état brut sous forme d'une poudre blanche. IR: $\nu_{C-H} = 3060-3035$, $\nu_{C=C} = 1650$.

(2) La diméthylénamine **6** peu stable est soumise de suite à une hydroboration (selon la méthode B, voir¹ puis oxydée. Après concentration à sec, lavage à l'eau et séchage sous vide sur P_2O_5 , on isole 6.5 g du mélange **7** + **8** qui est trituré par un peu de chloroforme. Le **5 α -diméthylamino-3 β androstane diol-2 α , 17 β 8**, peu soluble, est récupéré par filtration puis, recristallisé dans un mélange $H_2O-McOH$. On récupère **8** (~35% du mélange) à l'état d'hydrate. Fs: 230–231°. IR: ν_{OH} bande large entre 3240–3460, hydrate: 1660. Spectres de masse et RMN (Fig. 3 et 4). (Calc. $C_{21}H_{37}NO_2 \cdot 2.5H_2O$: C, 66.27; H, 11.12; O, 18.92. Tr: C, 66.29; H, 11.05; O, 18.86%). Le produit **7**, récupéré après évaporation du chloroforme est recristallisé dans l'acétone (~65% du mélange). Fs: 168–172°. Le spectre de masse (voir partie théorique) confirme la structure **5 α -diméthylamino-3 α (ou 3 β) androstanol-17 β 7. 7 est converti en N-oxyde d'amine à la température de reflux du MeOH selon le procédé habituel, puis pyrolysé à 175° sous un vide de 0.2 mm. On récupère dans le sublimat, le **5 α -androstène-2 ol-17 β** avec un rendement de 60%. Fs: 163–165° (litt.¹¹: 163°). IR: $\nu_{OH} = 3280$, $\nu_{C-H} = 3020$, $\nu_{C=C} = 1660$.**

Pyrolyse des N-oxydes de **2** et de **3**

(1) 330 mg de **2**, dans 20 ml de MeOH, sont oxydés par 3 ml d'eau oxygénée (130 vol.) à la température de reflux pendant 48 h. Après traitement habituel, on récupère 360 mg d'oxyde d'amine sous forme de poudre blanche, Fs: 175–180° (déc.). La pyrolyse, effectuée à 175° sous 0.1 mm, permet de récupérer un distillat qui est ensuite chromatographié sur plaque de silice (éluant: C_6H_6 -acétone, 1/1). On récupère 80 mg d'alcool allylique **9** ($R_f \sim 0.55$) souillés de traces de cétone **10**. Fs: 157–160. IR: $\nu_{OH} = 3300$, $\nu_{C-H} = 3020$, $\nu_{C=C} = 1655$ (+ petite bande $\nu_{C=O} = 1715$). Spectre de masse: m/e (%): M^+ 276 (84%).

(2) L'oxydation de Jones¹² suivie d'une chromatographie sur plaque de silice (éluant: éther) permet d'obtenir la **5 α -oestrène-3 dione-2,17 11** ($R_f \sim 0.50$) avec un rendement de 70% (en fait, **11** est accompagné de traces de la dione issue de **10**). Fs: 158–162°. IR (CCl_4): $\nu_{C-H} = 3020$, $\nu_{C=O} = 1749-1685$ (+ une petite bande parasite à 1720). RMN ($CDCl_3$): doublet de doublet ($J = 10$ et 1.4 cps) à $\delta = 6.78$; doublet de doublet ($J = 10$ et 2.4 cps) à $\delta = 5.96$ (-1.5 H); massif étalé de $\delta = 2.90$ à 0.85 avec méthyle singulet à $\delta = 0.88$ (~22.5 H). Spectre de masse: M^+ 272 (plus 274 due à la dione saturée).

(3) La même séquence réactionnelle appliquée à l'amine **3** permet de récupérer le **5 α -oestrène-2 one-17** ($R_f \sim 0.75$) par chromatographie sur plaque de silice (éluant: éther). Fs: 118–120°; IR (CCl_4): $\nu_{C-H} = 3020$, $\nu_{C=O} = 1745$, $\nu_{C=C} = 1662$; spectre de masse: M^+ 258.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 J. J. Barieux, J. Gore, *Tetrahedron* **28**, 1537 (1972)
- 2 J. J. Barieux, J. Gore, *Bull. Soc. Chim.* 1649 (1971)
- 3 J. J. Barieux, J. Gore, *Ibid.* 3978 (1971)
- 4 C. L. Hewett et D. S. Savage, *J. Chem. Soc. C* 1134 (1968), la spectre nous a été communiqué par le Dr B. Lacoume (S^{te} or Ganon)
- 5 W. A. White, H. Weingarten, *J. Org. Chem.* **32**, 213 (1967)
- 6 C. Fenselau, W. G. Dauben, G. W. Shaffer et N. D. Vietmeyer, *J. Amer. Chem. Soc.* **91**, 112 (1969).

- ⁷ N. S. Bhacca, D. H. Williams, *Applications of NMR Spectroscopy in Organic Chemistry*, ch. 5, p. 108. Holden Day, San Francisco (1966)
- ⁸ J. J. Barieux, *Thèse*, Université Claude Bernard, Lyon (1971)
- ⁹ ^aR. D. Haworth, J. McKenna, R. G. Powell, *J. Chem. Soc.* 1110 (1953);
^bR. B. Gent, J. McKenna, *Ibid.* 573 (1956)
- ¹⁰ M. E. Herr, F. W. Heyl, *J. Amer. Chem. Soc.* **75**, 1918 (1953)
- ¹¹ M. M. Janot, Qui Khong Huu, R. Goutarel, *Bull. Soc. Chim.* 1640 (1960)
- ¹² A. Bowers, T. G. Halsall, E. R. H. Jones, A. J. Lemin, *J. Chem. Soc.* 2548 (1953)